

Title	Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy
Author(s)	清水, 唯男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/42865">http://hdl.handle.net/11094/42865</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	清 水 唯 男
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 15607 号
学位授与年月日	平成12年5月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheal neuropathy (神経痛モデルラットにおける髄腔内リチウムの効果)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節  (副査) 教授 遠山 正彌 教授 吉矢 生人

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

帯状疱疹後神経痛などに代表される神経因性疼痛は難治性的場合が多く、神経因性疼痛の発生機序の研究と平行して、種々の薬物を用いた治療法が現在研究されている。

末梢神経損傷後の疼痛には、脊髄後角細胞における可塑的な変化 (neural plasticity) が関与するが、そのメカニズムには IP3 (inositol triphosphate)、DAG (diacylglycerol)、PKC (protein kinase C) などのイノシトールリン脂質系セカンドメッセンジャーが重要な役割を果たす。

リチウムの中樞神経系への作用機序は充分には解明されていないが、1982年に Berridge らが発表した「イノシトール欠乏説」が最も有名である。BBB の存在により血漿中からのイノシトール供給が制限される中枢神経細胞では、イノシトールの細胞内再利用によりイノシトールリン脂質系セカンドメッセンジャーを産生するが、リチウムはイノシトールの再利用に必要な inositol monophosphatase を抑制し、細胞内 inositol を枯渇させることにより、IP3 や DAG などのイノシトールリン脂質系細胞内セカンドメッセンジャーの産生を抑制する。

今回、リチウムが脊髄神経細胞内の inositol を枯渇させ、neuronal plasticity に強く関与しているとされるイノシトールリン脂質系セカンドメッセンジャーの産生を減少させることにより、神経因性疼痛を抑制するという仮説をたて神経痛モデルラットにて検証した。

#### 【方法ならびに成績】

雄性 SD ラット (8 週令、250g) を使用しポリエチレンカテーテルを髄腔内へ挿入する。1 週間後、四肢麻痺の無いことを確認した後、Benett らの方法に従い、右坐骨神経を絞扼し、神経痛モデル (CCI モデル) ラットを作成した。留置カテーテルより薬液を注入し、その疼痛行動に与える影響を調査した。

疼痛行動の評価には、Heat hyperalgesia, Mechanical allodynia, Cold allodynia, Mechanical hyperalgesia の 4 項目について行った。

#### 実験 1 (リチウムの疼痛行動に与える影響)

髄腔内に生食、リチウム溶液を投与し、薬液注入前、注入後 2 時間、6 時間、24 時間、48 時間の 5 ポイントで両側

後肢の熱および機械刺激による疼痛反応を評価した。髄腔内への注入量は10  $\mu$ l とし、リチウムの量は2.5 から40  $\mu$  mol とした。リチウムは非絞扼側コントロールサイドに影響を与えず、絞扼側 injury サイド（神経痛側）では、Heat hyperalgesia, Mechanical allodynia, Cold allodynia の疼痛行動を有意に抑制した。

#### 実験2（リチウムの効果に対するイノシトールの拮抗作用）

髄腔内に投与する薬液により4群にわけ、生理食塩水群、イノシトール単独群、リチウム単独群、イノシトールとリチウム同時投与群での疼痛行動（Heat hyperalgesia, Mechanical allodynia）を比較した。生理食塩水、イノシトールの投与では疼痛行動に変化はなかった。リチウムの単独投与により疼痛行動は減弱したものの、イノシトールとの同時投与によりその効果は有意に拮抗された。

#### 【総括】

神経痛モデルラットにおいて、リチウムの髄腔内投与は、ラットの疼痛行動を抑制し、神経損傷後の疼痛に対する有効性が示唆された。このリチウムの疼痛行動抑制作用はイノシトールの髄腔内投与により拮抗されたことから、リチウムの多岐にわたる作用機序のなかでも、イノシトールリン脂質系への作用が重要であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

帯状疱疹後神経痛などに代表される神経因性疼痛は、神経ブロック療法や薬物療法により軽減される場合もあるが、難治性の場合が多い。このため神経因性疼痛の発生機序の研究と平行して、種々の薬物を用いた治療法が現在研究開発されつつある。本研究で着目したリチウムは、一価の陽イオンという単純な構造にも拘わらず、末梢作用がほとんどなく、中枢作用のみを有する極めてユニークな物質で、躁うつ病をはじめとする感情障害に対して、広く臨床の場で使用されている。リチウムに神経因性疼痛の抑制作用が証明されれば、临床上、難治性疼痛の一治療薬となりうる可能性がある。

このため、本研究では、神経痛モデルラットを使用し、リチウムが脊髄神経細胞内の inositol を枯渇させ、neuronal plasticity に強く関与しているとされるイノシトールリン脂質系セカンドメッセンジャーの産生を減少させることにより、神経因性疼痛を抑制するという仮説をたて検証した。髄腔内に投与したリチウムは Heat hyperalgesia, Mechanical allodynia, Cold allodynia の疼痛行動を有意に抑制し、その作用はイノシトールの同時投与により有意に拮抗された。神経痛モデルラットにおいて、リチウムの髄腔内投与は、ラットの疼痛行動を抑制し、神経損傷後の疼痛に対する有効性が示唆された。またこのリチウムの疼痛行動抑制作用はイノシトールリン脂質系への作用が重要であると考えられた。

国内外に、リチウムと神経因性疼痛に関連づけた系統研究はなく、博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。